

А.Г. Исаева, С.Ж. Бектасов, Г.С. Еркенова, Х.М. Даутова  
 Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова,  
 Национальный научный центр фтизиопульмонологии РК

**ТЕРАПИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ  
 (КЛИНИЧЕСКАЯ ДЕМОНСТРАЦИЯ)**

На клиническом примере продемонстрирована эффективность использования нового противотуберкулезного препарата «Линезолид» в терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза. Препарат способствует клиническому улучшению и прекращению бактериовыделения в более короткие сроки, приводит к инволюции специфических изменений в легочной ткани, что позволяет добиться стабилизации процесса у больных туберкулезом с подтвержденной широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и увеличивает шансы пациентов на положительный прогноз.

**Ключевые слова:** туберкулез, терапия, линезолид, широкая лекарственная устойчивость.

**Актуальность.** По данным четвертого глобального отчета Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) многие регионы мира столкнулись с эндемией или эпидемией резистентного к лекарственным препаратам туберкулеза. Согласно данным отчета ВОЗ в 2003 году число больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью (ЛУ) в мире составила примерно 458 тыс. может оказаться (1). ЛУ – это природная или приобретенная способность возбудителя сохранять жизнедеятельность при воздействии на него лекарственных средств. Большую проблему среди лекарственно-резистентных форм составляет туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

**Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ)** микобактерий туберкулеза (МБТ)- это устойчивость возбудителя к сочетанию изониазида и рифампицина независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

**Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ)** микобактерий – это вид МЛУ, сочетанная устойчивость к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и канамицину и\или амикацину и\или капреомицину), независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

По итогам 2013-2014гг. в заболеваемость МЛУ ТБ в Республике Казахстан составила 11,8 и 12,2 на 100 тыс. населения соответственно. Распространенность за 2014г. составила 59,8 на 100 тыс. населения, смертность за 2014г. составила 4,9 на 100 тыс. населения. Эффективность лечения этой группы пациентов в России около 48%, в Республике Казахстан (когорта за 2012г.) - 73,5% (2,3). По данным Глобального отчета ВОЗ Казахстан является одной из 22 стран с высоким уровнем МЛУ ТБ (рисунок 1).



Рисунок 1 - Лекарственная устойчивость (первичная и приобретенная) за 2014г. в РК (абс.ч.)

Так показатель первичной МЛУ ТБ составила за 2014 год более 50% из общего больных с зарегистрированной ЛУ. С 2000 года в стране начато внедрение Программы DOTS-plus, которая из пилотных проектов распространилась на всю территорию страны (рисунок 2).



Рисунок 2 - Охват лечением больных с лекарственной устойчивостью в РК за 2014г.

В стране обеспечение противотуберкулезными препаратами (ПТП) резервного ряда достаточное. За 2014 год лечением в режиме DOTS-plus охвачилось 93,2% больных с МЛУ ТБ и 93,2% больных с ШЛУ ТБ.

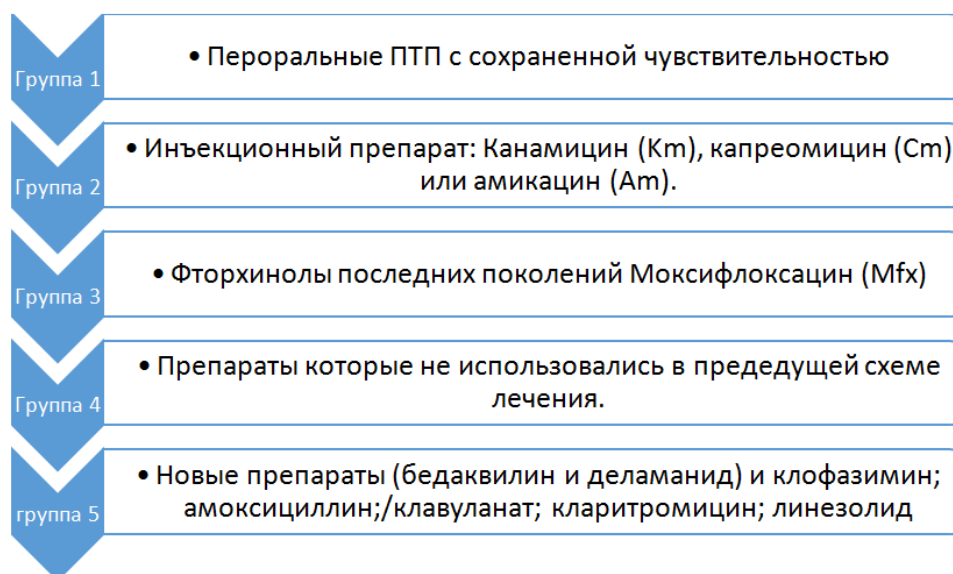


Рисунок 3 - Группы противотуберкулезных препаратов для лечения ШЛУ ТБ

Стандартная схема лечения туберкулеза с ШЛУ ТБ (приказ №19 МЗиСР РК от 17.04.2014г.) включает две фазы: интенсивная – представляет собой период, в течение которого обязательно применяется один из инъекционных препаратов, не предусмотренный на поддерживающей фазе.

Общий курс лечения по ШЛУ ТБ составляет 27 - 33 месяцев: интенсивная фаза: проводится в течение 12-15 месяцев, поддерживающая фаза лечения ШЛУ ТБ– 15 – 18 месяцев.

**Цель исследования:** оценить эффективность химиотерапии у лиц с ШЛУ ТБ.

**Материал и методы исследования:** Проведено ретроспективное исследование всех случаев туберкулеза с ШЛУ МБТ, проходивших лечение в Национальном центре проблем туберкулеза РК (НЦПТ РК) за период 2013-2014гг. На клиническом примере продемонстрировано эффективность использования нового противотуберкулезного препарата «Линезолид» в терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Больная Б., 51 год, поступил на лечение 06.2015г. ист. болезни №734.

*В анамнезе:* Житель города, образование среднее. Вредных привычек нет. Страдает сахарным диабетом с 2008г. Выявлена при профилактическом осмотре при ежегодной ФГ в апреле 2015г. Дообследована в районном ПТД, где в мокроте обнаружены МБТ. При исследовании мокроты методом Хайн-тест на чувствительность МБТ к химиопрепаратам выявлена устойчивость к H, R – МЛУ МБТ. Пациентка в июне 2015 года привлечена к стационарному лечению в НЦПТ РК.

*На момент поступления* больной предъявлял жалобы на кашель со слизисто-гноющей мокротой, умеренную слабость, одышку при физической нагрузке, потливость в ночное время.

*Объективный статус при поступлении:* Состояние относительно удовлетворительное. Пониженного питания. Выявлены увеличенные подмышечные лимфоузлы до 1 см. в диаметре, подвижные, безболезненные, не спаянные с окружающими тканями. Надключичные ямки выражены. Со стороны органов дыхания: перкуторно легочный звук с коробочным оттенком на верхушке правого легкого, аускультативно на верхушке правого легкого амфорическое дыхание, единичные среднепузырчатые хрипы. ЧДД 20 в минуту. По остальным органам и системам без видимой патологии. В общем анализе крови от 17.06.15г. Лейкоциты до  $9,4 \times 10^9/\text{л}$ , ускоренное СОЭ до 46 мм/час, остальные параметры в пределах нормы. Исследование ФВД: ДН1 по рестриктивному типу.

Рентгенологические исследования: на обзорной рентгенограмме грудной клетки от 17.06.2015г. (при поступлении) верхняя доля правого легкого инфильтрирована, в проекции S2 на фоне высокой интенсивности определяется каверна овальной формы 3,5×2,5 см, в нижележащей легочной ткани S3 очаговые тени.

**Заключение:** инфильтративный туберкулез правого легкого в фазе распада S3 и обсеменения (рисунок 4).

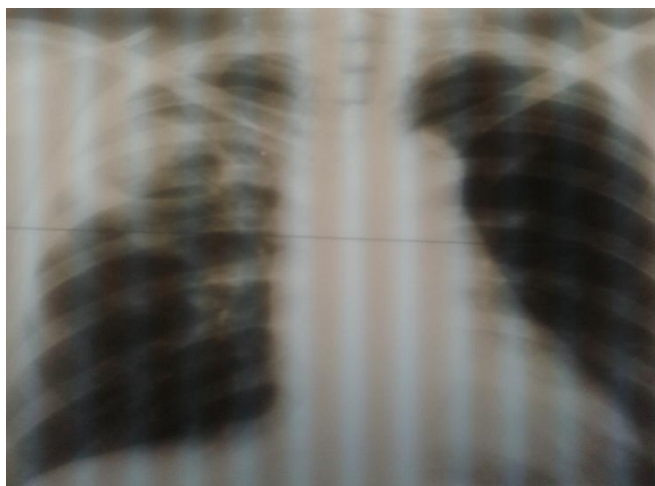


Рисунок 4 - Обзорная рентгенограмма грудной клетки больной Б. при поступлении

Бактериологические исследования мокроты: методом микроскопии от 16-16-17.06.15г. микобактерии туберкулеза обнаружены - 3+3+2+. Культуральные методы исследования –методом ВАСТЕС от 16-16-17.06.15г. МБТ выявлены - 3+3+3+ , определена устойчивость к противотуберкулезным препаратам изониазид (H), рифампицин (R), стрептомицин (S), E (этамбутол), Cm (капреомицин), Am (амикацин), офлоксацин (Ofx) и сохранена чувствительность к двум препаратам пиперазид (Z), этионамид (Eto). Посев на среду Левенштейна-Йенсена от 16-16-17.06.15г. позволил обнаружить МБТ 3+3+3+, при этом определена устойчивость к CmAmOfxEto, канамицину (Km), цикloserину (Cs), сохранена чувствительность к парааминосалициловой кислоте (PAS). Учитывая данные анамнеза, объективного осмотра, инструментальных и лабораторных методов исследования поставлен диагноз: Инфильтративный туберкулез правого легкого в фазе распада S3 и обсеменения МБТ(+) МЛУ ТБ. В соответствии с современными подходами назначено лечение по 4 режиму химиотерапии: 8-12 Cm + Lfx + Pto + Cs + Z + E + PAS/12 Lfx + Pto + Cs + PAS. Через 1 месяц комплексной химиотерапии отмечена торпидная клиника – лабораторная динамика. Симптомы интоксикации сохраняются. В общем анализе крови от 17.07.15г. -лейкоциты до  $9,4 \times 10^9/\text{л}$ , ускоренное СОЭ до 48 мм/час. При исследовании ФВД – ДН2, смешанный тип с преобладанием рестриктивных изменений. Обильное бактериовыделение при исследовании мокроты методом микроскопией продолжается. В июле 2015 г. получены результаты посева мокроты на чувствительность МБТ к антибактериальным препаратам и установлено расширение спектра лекарственной устойчивости еще и к (K, Ofx, Cm). По данным теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) констатирована ШЛУ. Схема лечения скорректирована. Назначена схема лечения: 12-15 Cm + Mfx (моксифлоксицин) + Pto +Cs + PAS + Amx-Clv (амоксиклав) + Clr (кларитромицин)+линезолид + E(этамбутол)/ 18-21 Mfx + Cs + Pto + PAS + Amx-Clv + Clr+ E. После подключения в терапию линезолида отмечалась положительная динамика в клиническом состоянии: значительное уменьшение симптомов интоксикации, кашля, повышение аппетита, улучшение самочувствия, прибавка в весе на 4 кг (таблица 1).

Таблица 1- Положительная динамика лабораторных показателей пациента

До подключения линезолида	Через 1 месяц после подключения линезолида
В общем анализе крови от 17.07.15г. Лейкоциты до $9,4 \times 10^9/\text{л}$ ускоренное СОЭ до 48 мм/час, остальные параметры в пределах нормы.	В общем анализе крови от 17.08.15г. Лейкоциты до $5,4 \times 10^9/\text{л}$ , ускоренное СОЭ до 24 мм/час, остальные параметры в пределах нормы.
Исследование ФВД: ДН1 по рестриктивному типу.	Снижение ВСЛ по рестриктивному типу, легкой степени.
Мокрота на МБТ микроскопией 16-17.07.15г.- 2+, 1+	Мокрота на МБТ микроскопией 13-14.08.15г.- отр, отр, 14-15.09.15г.- отр, отр, 13-14.10.15г.- отр, отр.
Мокрота на МБТ посевом 16-17.07.15г. 3+3+ .	Мокрота на МБТ посевом 14.08.15г 1+отр.

Рентгенодинамика пациента также была положительной через 2 месяца после подключения к терапии линезолида. На контрольной рентгенограмме грудной клетки отмечалось рассасывание инфильтрации вокруг полости распада S2, очаги уплотнились. Слева легкое прозрачное. Синусы свободные (рисунок 5).



Рисунок 5 - Обзорная рентгенограмма грудной клетки больной Б. через 2 месяца терапии линезолидом

В связи со стабилизацией туберкулезного процесса больной с диагнозом: Инfiltrативный туберкулез правого легкого в фазе распада (S3) и обсеменения МБТ(+). ШЛУ ТБ. Новый случай. 4 категория переведена на амбулаторное лечение. Клинико-рентгенологическая картина стабильна на протяжении 5 месяцев.

Таким образом, представленное клиническое наблюдение демонстрирует, что добавление в схему противотуберкулезной терапии препарата «Линезолид» способствует клиническому улучшению и прекращению бактериовыделения в достаточно короткие сроки, приводит к инволюции специфических изменений в легочной ткани, что позволяет добиться стабилизации процесса у больных туберкулезом с подтвержденной ШЛУ возбудителя и увеличивает шансы пациентов на положительный витальный и социальный прогноз.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Республике Казахстан. – Алматы: 2015. – 38 с.
- 2 Нечаева О.Б., Скачкова Е.И., Кучерявая Д.А. Мониторинг туберкулеза в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. - 2013. - №12. – С. 40-49.
- 3 Стерликов С.А., Тестов В.В. Эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, зарегистрированных в 2010 г. // Туберкулез и болезни легких. - 2014. - №3. – С. 12 – 17.

**А.Г. Исаева, С.Ж. Бектасов, Г.С. Еркенова, Х.М. Даутова**  
*С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті,  
ҚР Ұлттық ғылыми фтизиопульмонология орталығы*

#### ДӘРІЛЕРГЕ АУҚЫМДЫ ТӨЗІМДІ ТУБЕРКУЛЕЗДІҢ ТЕРАПИЯСЫ

**Түйін:** Дәріге төзімді туберкулездің жаңа туберкулезге қарсы «Линезолид» препаратымен емдеу тәсілі таныстырылып отыр. Препараттың терапияға қосылуы науқастың клиникалық жақсаруына, микобактерияны шығаруын тоқтатуға, өкпе тініндегі спецификалық өзгерістерінің инволюциясына тез арада әкеледі. Дәріге ауқымды төзімді туберкулезге шалдыққан науқастың үрдісінің өршуін тоқтатып, пациенттің өмір сүру сапасын жоғарылатады.

**Түйінді сөздер:** туберкулез, терапия, линезолид, дәріге ауқымды төзімділік

**A.G. Isaeva, S.G. Bektassov, G.S. Erkenova, H.M. Dautova**  
*Asfendiyarov Kazakh National medical university,  
National Scientific Phthisiopulmonology Center RK*

#### TREATMENT OF TUBERCULOSIS WITH PATHOGENS' EXTENSIVELY DRUG RESISTANT

**Resume:** On the clinical example it is demonstrated the effectiveness of the use of new anti- tuberculosis drug "Linezolid" in the treatment of drug-resistant tuberculosis. The drug contributes to clinical improvement and it stops the bacteria release in a short period of time, leads to the involution of specific changes in the lung tissue, which allows for the stabilization process in patients with confirmed tuberculosis extensively drug-resistant pathogen and increases the chances of patients positive forecast.

**Keywords:** tuberculosis, treatment, linezolid, broad drug resistance.